FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marc EUDEL

Né à St-Nazaire le 2 Novembre 1885 (Loire-Inférieure)

LA FORME SPLÉNIQUE DE LA LEUCÉMIE LYMPHATIQUE

Président : BRUMPT, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE. BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
RAMI . . .	Pathologie médicale.
GLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
BERTIN. .	Pathologie médicale.
SSET . . .	Pathologie chirurgicale.
UDOUIN. .	Pathologie médicale.
NET	Physiologie.
ANCHETIÈRE	Chimie biologique.
ULÉ. . . .	Pathologie médicale.
DENAT . .	Pathologie chirurgicale.
AMPY. . .	Histologie.
IRAY . . .	Pathologie médicale.
ERC. . . .	Pathologie médicale.
BRÉ	Hygiène.
de JONG . .	Anatomie pathologique.
VOIR . . .	Médecine légale.
ALLE . . .	Obstétrique.
SSINGER .	Pathologie médicale.
IX.	Pathologie médicale.
RNIER . .	Pathologie expérimentle
RVIER. . .	Pathologie médicale.
ITZ-BOYER	Urologie.
VELACQUE .	Anatomie.

MM.	
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE. . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils. .	Physiologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VERNE. . . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
OUGEROT .	Pathologie médicale
JÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER . . .	Clinique médicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgica
SCHWARTZ .	Clinique chirurgica

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopé chez l'adulte pour les accidentés du tr les mutilés de guerre et les infirmes ad
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme pro leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur BRUMPT

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

MEIS ET AMICIS

LA FORME SPLÉNIQUE
DE
LA LEUCÉMIE LYMPHATIQUE

INTRODUCTION

Au symptôme hématologique de la leucémie lymphoïde, caractérisé par l'énorme augmentation du nombre des mononucléaires, correspond dans presque tous les cas un syndrome clinique bien défini, dans lequel prédomine et s'impose l'hypertrophie des ganglions lymphatiques. Par contre, au syndrome hématologique, à la « formule bigarrée » de la leucémie myéloïde, correspond un syndrome clinique, où s'accuse lors de l'examen le plus rapide, une hypertrophie considérable de la rate.

Autrement dit, bien que la terminologie hématologique ait supplanté actuellement la terminologie clinique proposée par Virchow en 1845, on peut avancer sans grand risque d'erreur que *leucémie adénique* et *leucémie lymphoïde* d'une part, *leucémie liénale* et *leucémie myéloïde* d'autre part, sont appellations pratiquement synonymes.

Il peut, exceptionnellement, n'en être pas, ainsi :

le type très spécial de leucémie qui fait l'objet du présent travail, réalise un surprenant paradoxe puisque le parallélisme hématologique et clinique, si remarquable dans l'extrême majorité des cas de leucémie, y fait totalement défaut. Bien plus, à l'aspect clinique d'une leucémie hypersplénomégalique, s'y joint l'aspect hématologique d'une leucémie lymphatique. Telle est, participant à la fois de l'une et de l'autre des deux grandes leucémies chroniques : leucémie liénale sur le plan clinique, leucémie lymphoïde, sur le plan hématologique, cette forme toute de contraste, et par cela même parfaitement caractérisée.

Décrite par Blache en 1856, ce type très spécial de leucémie, reçut d'Hayem et Lion, en 1900, le nom de forme splénique de leucémie lymphoïde.

A propos d'une observation très caractéristique recueillie sous la direction du Dr Weismann-Netter, dans le service du Dr Halbron à l'Hôpital Andral, nous avons entrepris de réunir et de résumer les cas antérieurement publiés. Par leur confrontation nous tenterons de mettre en évidence les particularités cliniques et hématologiques de l'affection qui nous occupe.

Celle-ci a fait antérieurement l'objet d'un travail d'ensemble d'Albert Touraine (*Journal Médical français*, octobre 1922) et de la thèse lyonnaise de Coffiney, écrite sous l'inspiration de Weill et Dufour (Lyon, 1923).

OBSERVATION

N... Hyppolite, 62 ans, ancien wattman, se présente en août 1925, à la consultation de l'Hôpital Andral, pour fatigue, essoufflement, anémie progressive et pesanteur continue dans la région abdominale.

Dès l'abord, le Dr Weissmann-Netter qui l'examine est frappé de son teint blafard, terreux, auquel se joint un léger subictère perceptible au niveau des conjonctives. Il constate en outre l'existence d'un œdème blanc bilatéral des membres inférieurs, prenant le godet. A ce niveau, comme aux membres supérieurs, sont parsemées d'assez nombreuses taches purpuriques, dont quelques-unes confluentes, réalisent de petits placards. Certaines sont surélevées, comme papuleuses. D'autres ont pâli laissant après elles une coloration blanchâtre par biligénie locale.

Mais ce qui immédiatement attire l'attention quand on découvre le malade, c'est une augmentation de volume de l'abdomen, avec large voussure comprenant la région para-ombilicale et tout l'hypocondre gauche.

La palpation permet sans peine de découvrir une *splénomégalie* considérable, rate augmentée dans tous ses diamètres. La projection de l'organe sur la paroi offre la forme d'un vaste ovoïde à grosse extrémité inférieure. L'extrémité supérieure affleure la ligne mamelonnaire. L'extrémité inférieure borde l'arcade crurale, ne s'en séparant

que vers son milieu pour remonter jusqu'à l'ombilic au-dessous duquel passe le bord antérieur. Celui-ci forme ensuite une encoche légère jusqu'au rebord costal qu'il rencontre au niveau de l'extrémité de la neuvième côte. La percussion permet de déceler sous le plastron sterno-costal la continuation de ce bord, réalisant une nouvelle encoche assez profonde, avant de rejoindre la ligne bi-mamelonnaire.

Le grand axe de cet ovoïde, oblique en bas et en avant, mesure 42 centimètres. La dimension transversale, au niveau de la plus grande largeur est de 19 centimètres. Sur la verticale mamelonnaire, la portion de l'organe qui dépasse le rebord costal est d'une longueur de 28 centimètres.

La consistance de cette rate énorme est dure. Sa palpation n'entraîne aucune douleur. Le bord antérieur qui accroche la main est tranchant. L'organe est aussi mobile que le permet sa masse considérable.

Le *foie* est gros, mais dans une proportion considérablement moindre. Son bord supérieur affleure le mamelon droit, son bord inférieur parallèle au rebord costal, le dépasse de 6 à 7 centimètres. Sa consistance n'est que légèrement dure. Sa surface est lisse et régulière.

On note enfin que les téguments abdominaux sur toute la région correspondant à l'aire splénique sont anormalement pigmentés. Cette pigmentation correspond, ainsi que le confirme le malade, à des applications radiothérapiques pratiquées à ce niveau. Interrogé, le malade raconte que ces applications lui ont été faites plusieurs fois par semaine, puis tous les mois, la dernière ayant eu lieu le 29 juillet 1925, dans le service du Dr Haret, à Lariboi-

sière. Il y avait été adressé à la suite d'un premier séjour à l'Hôpital Andral, ayant lieu en en 1922, dans le service alors dirigé par le Pr Lemierre. Celui-ci à l'occasion d'une pneumonie ayant motivé l'admission du malade, avait reconnu la splénomégalie, et l'examen hématologique lui avait fait reconnaître une leucémie lymphoïde.

A cette révélation du malade, bien faite pour surprendre, puisqu'en présence de signes constatés le diagnostic de leucémie devait être envisagé en effet, mais de leucémie myéloïde, on interroge avec soin les *ganglions lymphatiques* Ceux-ci sont au minimum atteints. Il existe quelques petits ganglions cervicaux. Dans la région axillaire, on trouve de chaque côté un ou deux ganglions de la grosseur d'une noisette. Dans la région inguinale, existent des ganglions un peu plus gros, non indurés. L'un d'eux, à gauche, du volume d'une petite noix, existe à coup sûr depuis plus de six ans, puisque, vers cette époque, le malade l'a pris pour une pointe de hernie. Un examen radioscopique ultérieur devait enfin démontrer l'absence de ganglions médiastinaux.

On pratique immédiatement chez le malade un *examen hématologique*. Celui-ci montre une anémie marquée (2.800.000 globules rouges) une leucocythémie (90.500 gl. blancs) et une formule leucocythémique comprenant presque uniquement des éléments mononuclées (99 %), presque tous des mycrolymphocites. On trouvera cet examen reporté sur le tableau d'ensemble annexé à l'observation, et nous ne reviendrons sur les nombreux examens hématologiques pratiqués ultérieurement, que pour en discuter les variations en fonction de l'évolution de la maladie et de la thérapeutique suivie.

Il convient d'ajouter que le malade présentait lors de son entrée à l'hôpital une température à 39° 3, correspondant à un mal de gorge avec toux et frissons.

L'examen de la gorge montre une angine rouge, mais les amygdales sont de volume normal. Peut-être la fièvre est-elle due pour une part à un gros furoncle du dos en train de se collecter. A noter que le pus de ce furoncle, ultérieurement examiné, ne contenait cytologiquement que des polynucléaires altérés, sans un seul lymphocyte.

Au cours de son séjour à l'hôpital, le malade présenta constamment, ainsi qu'en témoigne la courbe thermique jointe, un état sub-fébrile, la température se maintenant toujours aux environs de 38 degrés. Des infections inter-currentes (angine, furoncle, érésypèle de la face) provoquèrent les ascensions plus accentuées qu'on note sur le tracé.

Chez le malade dont les signes capitaux viennent d'être décrits, l'interrogatoire et l'examen systématique des différents appareils permettent de préciser certains symptômes.

L'appareil circulatoire n'offre rien de très particulier : les battements cardiaques, un peu rapides, sont normaux. Il n'y a pas de souffles anémiques. Le pouls, une fois la poussée fébrile due à l'angine passée, est à 80. La tension artérielle est de 12, 6.

L'appareil respiratoire est sensiblement normal. Il existe à l'entrée des signes de bronchite qui se renouvelèrent à plusieurs reprises. Cliniquement et radiologiquement, on ne trouve pas de trace de tuberculose pulmonaire.

En ce qui concerne *l'appareil digestif*, le malade dit se plaindre depuis longtemps d'anorexie, de digestions difficiles

avec renvois, et constipation. Depuis deux ans ces troubles ont augmenté et l'anorexie est devenue nettement élective, pour les viandes et les graisses. Le subictère, les troubles gastro-intestinaux, l'anorexie élective, les selles pâteuses de coloration pâle, plaident en faveur d'une insuffisance hépatique.

Les urines ne contiennent ni albumine ni sucre. Elles sont le plus souvent claires mais par périodes, se foncent et contiennent de l'urobiline. Par périodes aussi on y trouve un sédiment rouge brique d'urates. A noter que jamais le malade n'a présenté de coliques néphrétiques, ni de crises de goutte.

Le malade depuis cinq ou six ans se lève plusieurs fois la nuit pour uriner. On ne décèle pourtant aucun autre symptôme de néphrite chronique. L'urée du sang le 12 septembre était de 0,60 par litre de sérum. La tension, nous l'avons dit est de 12, 6.

En dehors des séquelles d'une paralysie faciale droite survenue brusquement en décembre 1924 et traitée par l'électrothérapie, *l'examen du système nerveux* est entièrement négatif.

Les antécédents personnels du malade sont intéressants : à l'âge de 20 ans, en Nouvelle Calédonie, il a présenté une crise dysentérique ayant duré 40 jours. Il a de plus, été infecté de paludisme avec accés fébriles espacés, entre 20 et 25 ans. Bien portant, après son retour en France, la seule affection digne d'être retenue fut cette pneumonie du sommet droit, traitée à l'Hôpital Andral en 1922 par la sérothérapie, et qui guérit dans les délais normaux malgré l'atteinte sévère de l'état général dont elle s'accompagnait.

Nous signalerons en passant que l'hémoculture ayant montré l'existence d'un parathyphique B en circulation, lequel semblait un hôte passager sans autre lien avec l'affection évoluante, l'observation du malade fut à ce point de vue présentée à la Société Médicale des Hôpitaux (7 juillet 1922) par MM. Lemierre et Levêque. Les auteurs indiquèrent qu'il s'agissait d'un malade atteint de leucémie lymphoïde et fournirent le résultat de leurs examens hématologiques, mais sans en faire l'objet principal de leur présentation.

Comme *antécédents héréditaires et familiaux*, le père et la mère du malade, très vigoureux sont morts respectivement à 87 et 81 ans. Il a deux frères et une sœur bien portants. Marié, sa femme a fait deux fausses couches. Rien autre dans son histoire ne met sur la voie d'une infection spécifique. La réaction de Bordet-Wassermann du sang, s'est montrée négative à plusieurs reprises.

Evolution. — Nous ne nous contenterons pas d'étudier l'évolution telle que nous l'avons observée chez notre malade lors de son séjour à l'Hôpital Andral, d'août à octobre 1925. Il s'agit en effet d'un malade dont nous retrouvons trace dans l'observation publiée par MM. Lemierre et Lévêque en 1922. Les auteurs indiquent à cette période une hypoglobulie (2.500.000 globules rouges environ), une très forte leucocythémie (450.000 à 550.000), une énorme prédominance de lymphocytes, les polynucléaires étant cependant un peu plus abondants qu'ils ne le sont actuellement (3 % environ). Nous avons retrouvé quelques renseignements sur notre malade en nous adressant au service d'électro-radiologie de l'Hôpital Lariboisière.

L'observation recueillie par les soins du Dr Haret, nous

montre l'action qu'eurent sur son état clinique et hématologique les applications radiothérapiques faites sur la rate et sur les extrémités osseuses, pendant près de deux ans et demi. Nous y trouvons en mai 1922, après 6 séances, une grosse diminution de volume de la rate qui n'atteint plus l'ombilic en largeur mais se trouve à deux travers de doigt en deça. En longueur, elle a rétrogradé de 7 centimètres. En même temps l'état hématologique s'améliore : le 14 juin 1922 par exemple, les globules rouges sont au nombre de 4.800.000 par millimètre cube et les globules blancs ont diminué à 15.000 par millimètre cube. Bien plus encore, le 13 juillet 1922, après une quinzaine de séances on trouve 3.560.000 globules rouges par millimètre cube et seulement 2.200 globules blancs. Nous n'avons pas eu communication des pourcentages leucocytaires correspondants.

L'amélioration de l'état général, la diminution de la splénomégalie, semblent avoir persisté pendant l'année 1923 et une partie de l'année 1924. Cependant au cours de cette dernière, malgré les répétitions fréquentes des séances radiothérapiques, la leucocythémie atteint 100.000 à 200.000, avec énorme prépondérance lymphocytaire.

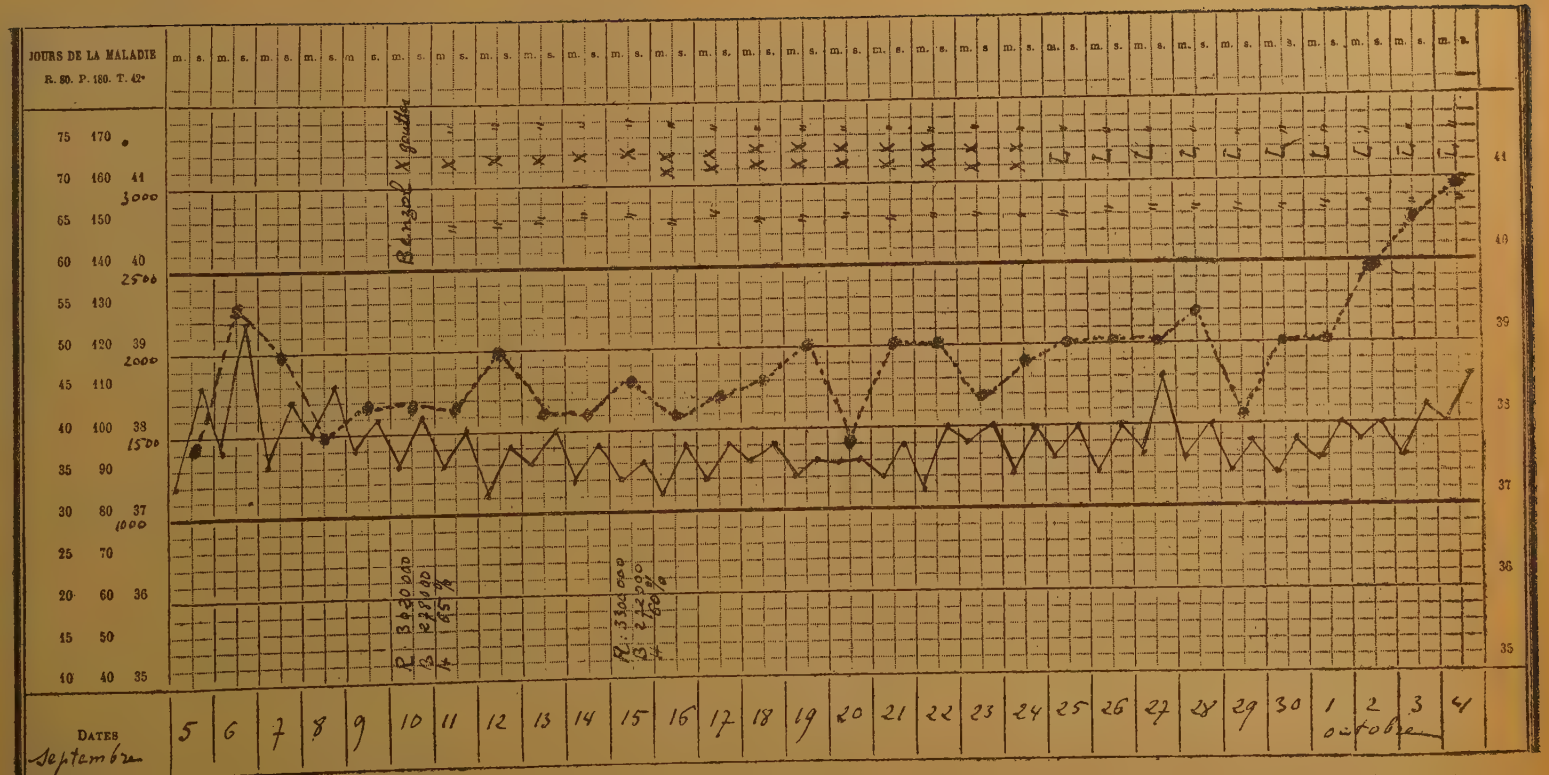
L'état clinique devient moins bon, et en 1925, le malade continuant à subir quatre séances par mois, surviennent au mois d'avril, à la suite d'une grippe, dit-il, les premières manifestations hémorragiques : purpura avec œdèmes. La rate augmente à nouveau de volume. Nous avons indiqué celui qu'elle présentait lors de l'admission du malade à l'Hôpital Andral en août 1925.

Le malade est alors mis au repos total sans autre traitement pendant un mois que du protoxalate de fer et de

l'arrhénal. Son état clinique reste sensiblement stationnaire Hématologiquement le nombre des globules rouges tend à s'accroître, mais les globules blancs hors de l'influence radiothérapique s'élèvent également, passant de 120.000 le 25 août à 278.000 le 15 septembre.

Vers cette date, on commence un traitement par le benzol, par doses progressives, X gouttes pendant sept jours, puis XX gouttes pendant neuf jours, puis L gouttes pendant quatorze jours. Il n'y a pas de modification notable de l'état général. Le malade en fin de traitement supporte mal le benzol, ses douleurs gastriques augmentent notablement, avec nausées et parfois vomissements. Un effet inattendu du benzol est l'augmentation de la diurèse, le malade urinant auparavant 1.500 grammes environ, urine jusqu'à 3 litres ainsi que le montre la courbe urinaire jointe à la courbe thermique. Ces urines sont plus claires que celles de la période précédente et pendant quelques jours, en fin de traitement, contiennent un louche d'albumine. On cesse le traitement le 9 octobre sans amélioration hématologique. Les globules rouges le 9 octobre sont en nombre de 2.440.000 par millimètre cube, les globules blancs de 208.000. Le médicament semble donc avoir accru l'anémie sans avoir beaucoup diminué la leucocythémie. Le traitement benzolique à peine abandonné le malade présente un érysipèle de la face se terminant par la guérison en huit jours environ. Au cours de cet érysipèle le pourcentage leucocytaire montre une légère augmentation du nombre des polynucléaires.

JOURS DE LA MALADIE
P. 50. P. 100. T. 42°
Dates
août
R 4 000 000
G 2 000 000
R 2 500 000
B 1 200 000
H no/m
Injection de sérum


JOURS DE LA MALADIE
R. 80. P. 180. T. 42°
m. s. m. s. m. s.

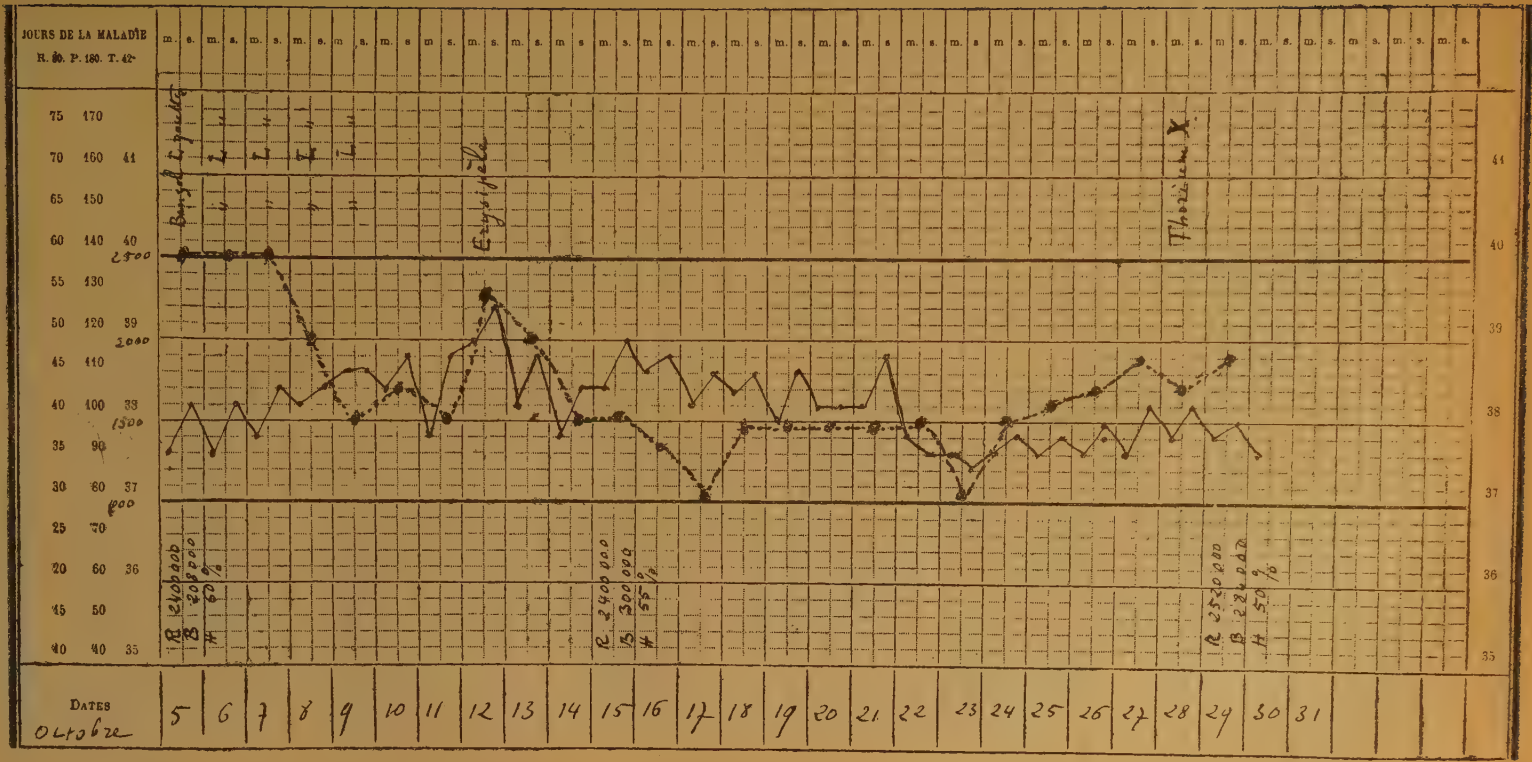

JOURS DE LA MALADIE
R. 30. P. 180. T. 42°
Dates
Oct 06 22

Tableau des examens hématologiques.

	25 août	10 septembre	15 septembre	5 octobre	15 octobre	29 octo
Globules rouges....	2.520.000	3.020.000	3.300.000	2.400.000	2.440.000	2.520.0
— blancs...	120.000	278.000	272.000	208.000	300.000	284.0
Hémoglobine 0/0..	60	65	60	60	55	50
Pourcentages leucocytaires.						
Lymphocytes.....	87,6	81,2	83,6	80,3	78	79,4
Grands lymphoc...	9,5	13,7	12,1	14,1	14,3	12,5
Monocytes.....	0,3	0,7	0,4	0,4	0,7	0,9
Lymphoblastes....	0,2	0,2	0,6	0,9	0,9	1,9
Plaques réticulées..	1,7	3,6	2,7	3,2	4	5,4
Polynucléaires.....	0,7	0,6	0,5	1,1	1,9	0,9
Eosinophyles.....	0	0	0,1	0	0,2	0

Ultérieurement, l'état général reste très défectueux. Le 29 octobre, on commence une série de thorium X en injections sous-cutanées. A cette date le nombre des globules rouges est de 2.520.000, celui des globules blancs de 284.000. La première injection reçue, le malade sort de l'hôpital sur sa demande. On lui continue chaque semaine les injections de thorium à la consultation. Lors de la deuxième piqûre, le 4 novembre, le malade présentait une anémie de même chiffre, mais, loin de diminuer, le nombre des globules blancs avait beaucoup augmenté (396.000). La splénomégalie n'avait pas regressé, et l'état général demeurait aussi atteint. On continue néanmoins actuellement le traitement hebdomadaire par le thorium X.

L'ensemble des traitements et les divers accidents évolutifs présentés par le malade seront aisément suivis par les indications de la courbe thermique jointe. De même on se rendra compte de l'évolution hématologique par le tableau correspondant. Nous nous contenterons de faire une remarque à

ce sujet : l'abaissement progressif de la quantité d'hémoglobine et d'autre part l'augmentation dans la formule leucocytaire du nombre des lymphoblastes, ces deux phénomènes allant de pair avec l'aggravation de l'état général.

CONDITIONS D'APPARITION

A. *Fréquence.* — La forme splénique de la leucémie lymphoïde est exceptionnelle. Sans doute l'est-elle moins pourtant que ne tendrait à le faire croire la phrase de MM. Ménétrier et Aubertin pour lesquels « on peut presque la négliger en pratique ». Nous avons réuni, en effet, en ce qui concerne la seule littérature médicale française, 19 observations publiées.

Mis à part le cas princeps de Blache (1) (1856) toutes ces observations sont postérieures à 1900, date à laquelle Hayem et Lion (2) ont attiré l'attention sur cette entité morbide. La moindre fréquence des examens hématologiques, leur difficulté d'interprétation, due à la moindre sûreté des techniques de fixation et de coloration, expliquent suffisamment l'absence d'observations plus anciennes.

B. *Age.* — Il est remarquable que le plus grand nombre d'observations intéresse des sujets âgés de 55 à 70 ans. Cette prédilection pour l'âge extrême de la vie contraste avec celle des autres leucémies chroniques, tant lymphoïdes que myéloïdes, plus fréquentes dans l'âge moyen.

Trois observations seulement de leucémie splé-

nique lymphoïdes, concernent des adultes (20 ans, 21 ans et 40 ans, obs. III, XX, XIV).

Alors que nous n'avons rencontré qu'une seule observation publiée chez un grand enfant (observation initiale de Blache concernant un garçon de 13 ans (1), la petite enfance en a fourni cinq cas (9 mois, 17 mois, 2 ans, 3 ans et 5 ans, obs. IX, X, XVIII).

C. *Sexe.* — L'influence du sexe, minime chez les jeunes enfants (3 garçons, 2 filles), est au contraire d'une extrême netteté chez les adultes et les veillards. Tous les cas observés chez les adultes appartiennent à des sujets du sexe masculin. En ce qui concerne les vieillards, on dénombre 12 hommes et 2 femmes seulement (obs. VII, XIX).

D. *Race.* — La leucémie lymphoïde à forme splénique n'est pas l'apanage exclusif de la race blanche. Un cas fort net a été étudié par Nogue, Léger et Hudellet, chez un nègre Toucouleur, en Afrique équatoriale (14).

E. *Infections et intoxications prédisposantes.* — On concevrait aisément qu'une toxi-infection ayant frappé plus particulièrement la rate, puisse jouer un rôle dans la détermination ultérieure d'une leucémie lymphoïde à forme splénique. Cette définition est réalisée au plus haut point par le *paludisme.* On le trouve, en effet, vraisemblable ou avéré dans 5 observations, parmi lesquelles celle que nous rapportons.

Quant aux autres infections ou auto-intoxications

leur rôle étiologique semble bien peu prouvé. La *syphilis* était certaine dans deux cas seulement. L'un d'eux concernant un tabétique, lequel était en même temps goutteux (2).

La *tuberculose* en évolution ne se trouve signalée dans aucune observation.

Le *diabète* a été rencontré dans un cas (6).

Le *saturnisme* avec *néphrite chronique* est de même signalé une fois (16).

La femme obervée par Sabrazés était atteinte d'une *insuffisance mitrale* (19)

Chez les enfants on n'a pu déceler aucun antécédent héréditaire intéressant, en particulier pas de syphilis.

Dans une observation de Weill et Dufour (17) on a reconnu l'affection à la suite d'une rougeole avec exanthème anormal pupurique. Le même enfant avait été atteint peu de temps auparavant d'une para-thyphoïde.

En résumé, la forme splénique de la leucémie lymphoïde est, dans la règle, une affection des sujets âgés, et presque toujours, des sujets de sexe masculin. Parmis les affections antécédentes, pouvant présenter quelque intérêt étiologique, on ne peut citer que le paludisme.

ÉTUDE CLINIQUE

Début. — Chez l'individu d'âge avancé, le début est, dans presque tous les cas, d'une extrême insidiosité. Il est difficile, sinon impossible de fixer sa date, même approximativement. L'affection semble avoir évolué de façon complètement latente pendant de nombreux mois, voire plusieurs années, avant que des troubles fonctionnels ou l'atteinte de l'état général amène le malade à consulter. Il s'inquiète alors de son affaiblissement général, de sa pâleur, ou bien de troubles digestifs. Et c'est alors qu'on s'apercevra de l'énorme tumeur splénique.

Dans d'autres cas, celle-ci s'est imposée à l'attention du malade par la sensation de pesanteur abdominale permanente qu'elle provoque ; il s'y joint rarement quelques douleurs sourdes, en forme de tiraillements, ressenties en un point quelconque de la rate hypertrophiée. Quant à la tumeur elle-même son développement s'est produit lentement, progressivement, sans à coups, depuis un an, trois ans, voire sept ans.

Enfin la tumeur splénique, si importante soit-elle, peut n'être reconnue que lors d'un examen général, motivé par quelqu'affection intercurrente. C'est ainsi

que le malade dont nous rapportons l'observation s'est trouvé atteint, en 1922, d'une pneumonie droite. Admis dans le service du Dr Lemierre, la splénomégalie, jusqu'à cette date ignorée du malade, motiva les examens hématologiques qui permirent le diagnostic.

Il en fut de même dans un cas de Sabrazès chez une femme âgée atteinte d'une phlébite double. Mais, sans doute ici, la leucémie jouait-elle un rôle étiologique quant à cette manifestation, de même qu'elle semble s'être trouvée à la base de la pleurésie marquant le début apparent dans une observation de Tapie (13). Il s'agissait dans ce dernier cas d'un épanchement pleural droit, séro-fibrineux, avec formule lymphocytaire, chez un vieillard. On le considéra comme d'étiologie tuberculeuse, de même qu'un second épanchement hémorragique, survenu du côté opposé, après résorption du premier. Ultérieurement le malade atteint d'une pneumonie bâtarde droite, revient à l'hôpital pour y mourir après quelques jours. Ce ne fut que lors de cet épisode terminal qu'on s'aperçut qu'il existait une rate modérément grosse, et que l'hématologie était celle d'une leucémie lymphoïde. L'auteur s'est fondé sur l'absence à l'autopsie de toute lésion tuberculeuse, pour considérer comme étant d'origine leucémique, les pleurésies présentées par le malade.

Il faut ajouter qu'aucune inoculation ne fut faite au cobaye, du liquide pleural, ce qui semble indiquer à quel point l'étiologie tuberculeuse ne prêtait point au doute lors des épisodes pleurétiques.

Cette observation de Tapie concerne donc une forme de manifestation initiale bien anormale, de telles atteintes pleurales étant rares au cours de toutes les leucémies chroniques, mais plus particulièrement des leucémies lymphoïdes. Elle présente encore un autre intérêt: c'est la seule en effet, au cours de laquelle chez un vieillard, le début fut relativement net et rapide, la splénomégalie, d'ailleurs peut considérable (13 cm. sur la ligne axillaire), qu'on mit en évidence lors de l'accident terminal, n'avait pas été notée lors des examens antérieurs. Or, chez les vieillards, dans tous les autres cas rapportés, la splénomégalie était depuis longtemps considérable avant que ne se développassent les troubles fonctionnels.

Il n'en est pas de même chez les sujets plus jeunes. Bien qu'encore difficile à mettre en évidence, le début y paraît plus rapide. Le soldat de Fontanel et Millischer (20) accepté service armé en novembre 1922, s'aperçoit d'une tumeur splénique à la suite d'une brusque douleur abdominale gauche, consécutive à un effort. Le soldat de Vincent (3), fait un début rapide au cours d'une dysenterie de nature imprécise. Un des jeunes enfants de Weill et Dufourt, entre dans l'affection à la suite d'une rougeole qui prend l'aspect purpurique.

Etats. — Les signes de l'affection une fois constituée se retrouvent à quelques variantes près, chez tous les malades sans distinction d'âge.

Signes fonctionnels et généraux. — Le symptôme

qui frappe tout d'abord et auquel paraissent se rapporter bien d'autres troubles signalés par le malade, c'est l'*anémie*.

Tout d'abord, le teint est terreux, grisâtre. A mesure que l'affection évolue, il devient d'un blanc de cire, qui est celui des grandes anémies pernicieuses. Parfois se surajoute, comme dans le cas que nous relatons, un léger subictère. Sans doute l'anémie tient-elle sous sa dépendance l'asthénie physique et intellectuelle, les courbatures, l'essoufflement facile au moindre effort, les souffles cardiaques extra-orificiels, la petitesse et la rapidité du pouls, l'abaissement de la pression artérielle.

Tous ces signes présentent en effet les mêmes fluctuations que l'anémie elle-même, s'atténuant momentanément à l'occasion d'un traitement approprié, récidivant ensuite et s'aggravant comme elle.

Les troubles digestifs sont fréquemment rencontrés et à une période relativement précoce de l'évolution. Dans le cas rapporté plus loin, l'anorexie élective pour les viandes et les graisses, les nausées, les éructations, le ballonnement post-prandial, la constipation, enfin, portent la marque de l'insuffisance hépatique.

Les examens de suc gastrique de Hayem et Lion ont montré chez leurs malades de l'hypochlorhydrie.

Les hémorragies s'observent surtout à une période tardive de l'évolution et semblent d'un très mauvais pronostic, correspondant avec les poussées d'anémie profonde. Le tableau clinique est alors celui de l'ané-

mie pernicieuse, du type Ehrlich, avec hémorragies multiples ; mais, bien plus fréquentes que les hémorragies viscérales, sont les hémorragies cutanées. Le purpura, surtout localisé au niveau des membres sous forme de pétéchies, de vibrices et d'ecchymoses, laissant après lui des taches brunâtres par biligénie locale, réalise exactement la forme observée lors des poussées évolutives de l'anémie pernicieuse type Erlich et s'associe comme dans ce dernier cas à des œdèmes blancs et mous, en général discrets, limités à la région malléolaire et à la face dorsale des pieds.

Nous ne reviendrons pas sur les sensations de pesanteur abdominale, de gêne hypogastrique dont se plaint le malade et qui sont, à coup sûr, liées à la *splénomégalie*. Plus intéressantes sont peut-être les douleurs brusques et pongitives, passagères, ressenties en un point de la tumeur splénique, et surtout vers le pôle inférieur. Peut-être correspondent-elles à la formation d'un infarctus splénique, ces infarctus ayant été signalés lors des autopsies.

Plus intéressante est l'étude de la feuille de température. En dehors des affections intercurrentes compliquant si fréquemment l'évolution, la fièvre peut cependant se rencontrer, surtout lors des étapes terminales chez le vieillard, plus précoce sans doute chez les sujets jeunes. Dans la courbe thermique des malades d'Halbron et Weismann-Netter, reproduite avec l'observation, on note par places des élévations thermiques très nettes, corres-

pondant, celle-ci à une angine et à un furoncle, du dos, une autre, plus prolongée, à un érysipèle de la face. Mais dans l'intervalle de ces pyrexies évidentes, on notera que la température a toujours tendance à se maintenir au-dessus de la normale, entre 37°5 et 37°9, avec légère élévation vespérale. Cette hyperthermie ébauchée, mais durable, cet état subinfectieux qui ne semble pas se retrouver dans tous les cas, nous paraît avoir une regrettable signification pronostique.

En ce qui concerne les urines, celles-ci semblent rester d'abondance et d'apparence normales pendant la plus grande partie de l'évolution. Elles sont cependant, surtout par périodes, à la fois troubles et sédimenteuses avec dépôt rouge brique d'urates. Cette émission uratique exagérée est bien connue au cours des différentes formes de leucémies, répondant à une uricémie très augmentée, liée à la désintégration très active des nombreuses nucléines leucocytaires.

De plus, existe chez notre malade, une urobilinurie légère en rapport sans doute avec un certain degré d'insuffisance hépatique. Les pigments biliaires vrais ne s'y sont pas rencontrés, pas plus que les acides, la réaction de Hay étant restée négative. Quant à l'albuminurie qui a été signalée dans quelques observations, elle est peut-être en rapport avec une sclérose rénale et artérielle d'autant plus vraisemblables qu'il s'agit dans ces cas de malades âgés. Pour sa part notre malade présentait une pollakiurie

nocturne. Nous avons pu savoir qu'il y a huit ou neuf ans sa tension artérielle était mx = 20. Son chiffre d'urée sanguine est actuellement de 0,60 p. 1.000.

Signes physiques. — Le signe physique capital est bien entendu l'hypersplénomégalie : la rate est énorme dans les formes lentes évoluant apparemment depuis trois à cinq ans. Son volume dépasse celui des plus grosses rates connues et en particulier celui de la rate des leucémies myéloïdes. L'organe est augmenté dans tous ses sens, mais s'épanouit surtout dans l'hypochondre gauche qu'il envahit, allant jusqu'à pénétrer dans le bassin et jusqu'à dépasser la ligne médiane à droite. L'augmentation étant à peu près proportionnelle pour les différents diamètres, la rate conserve approximativement sa forme normale, en particulier les encoches de son bord antérieur. Mais la direction de l'organe change, il bascule en se ptosant dans l'abdomen, et son grand axe prend une obliquité antéro-inférieure. Les chiffres de 35, 40 et même 50 centimètres pour le grand axe, ceux de 10 à 20 centimètres pour l'axe transversal, sont loin d'être l'exception. Quant à la consistance, elle est dure, élastique. La main accroche avec facilité le bord antérieur tranchant, même à l'inspection, de telles rates énormes donnent une voussure aisément perceptible. Certains auteurs (20) ont indiqué à la palpation de la rate une sensation de crépitation neigeuse et à l'auscultation un souffle systolique. Il s'agissait dans ce cas d'une

forme juvénile, de développement rapide et dans laquelle la sclérose n'était point encore très accentuée.

La splénomégalie n'est pas douloureuse à la palpation. Elle ne donne point lieu malgré son volume énorme à des signes de compression abdominale ou pelvienne. L'absence de ces compressions s'explique sans doute par la lenteur du développement de la tumeur splénique et par la faible réaction de périsplénite.

L'augmentation du volume au foie est loin d'être comparable à celle de la rate. Pourtant, dans la règle, le foie est hypertrophié, dépassant de quelques travers de doigts le rebord costal. Sa consistance est beaucoup moins dure que celle de la rate. Il est régulier et n'est pas douloureux.

Ce qui, avec l'hypertrophie splénique caractérise avant tout le type spécial de leucémie étudié ici, c'est *l'absence d'hypertrophie ganglionnaire*. En réalité dans presque tous les cas on trouve signalés des ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux de l'une quelconque de ces localisations. Mais, contrastant avec l'atteinte ganglionnaire considérable des leucémies lymphoïdes classiques, ces adénopathies sont très peu marquées, ont besoin d'être recherchées, et ne diffèrent guère de celles qu'on découvre souvent chez l'individu le plus normal. Il en est de même des adénopathies profondes et par exemple de l'adénopathie médiastinale à l'examen radiologique.

Dans la plupart des observations ces ganglions lymphatiques restent au minimum lésés pendant toute l'évolution alors même que la rate augmente très rapidement. Il n'en est pourtant pas toujours ainsi : à la période terminale peut se préciser une adénopathie, soit généralisée, soit localisée, comme dans le cas de Vincent, ayant donné lieu tardivement à une tumeur des ganglions du mésentère (2).

Ainsi peuvent se retrouver, en ce qui concerne le développement des ganglions lymphatiques, toutes les transitions entre la forme splénique pure et la forme adénique habituelle de la leucémie lymphoïde On sait d'ailleurs que la leucémie lymphoïde et typique s'accompagne elle-même d'une rate légèrement augmentée de volume. Ainsi se trouvent caractérisées des formes intermédiaires établissant l'unicité de l'infection.

Quant aux autres organes lymphoïdes, amygdales par exemple, ils ne sont jamais atteints dans la forme que nous étudions. De même, on n'a point jusqu'ici signalé de lymphomes cutanés.

Evolution.— Comme celle des autres leucémies chroniques, l'évolution de la leucémie lymphoïde splénique est fatale. Les divers traitements appliqués ne peuvent que retarder cette terminaison, mais aucun cas de guérison ne s'est, jusqu'à présent, rencontré. Ce qui caractérise cependant l'évolution de la forme que nous étudions, en ce qui concerne les sujets âgés qui sont le plus souvent atteints et que nous avons principalement en vue dans ce cha-

pitre, c'est la *lenteur de sa marche*, plus marquée qu'au cours d'aucune autre leucémie. Particulièrement chez les malades traités, des survies de trois, quatre, six ans, sont fréquentes depuis le moment ou l'affection a été diagnostiquée, c'est-à-dire le plus souvent, un temps déjà long après le début réel.

La terminaison se produit comme celle des anémies pernicieuses, le malade s'éteignant sans complications apparentes. Cependant, nous l'avons vu, la terminaison à échéance rapprochée peut-être prévue en cas d'apparition du syndrôme hémorragique que nous avons décrit. D'un mauvais pronostic est aussi l'état subinfectieux.

La mort, du fait même de l'hémorragie ne s'est point rencontrée ; l'ictère grave n'a jamais été signalé. Au contraire, une syncope terminale a été signalée dans deux cas. Dans deux autres l'apparition d'une anasarque généralisée précéda de peu la mort.

Mais un mode de terminaison plus fréquent est l'apparition d'infections surajoutées : pneumonie, broncho-pneumonie, érysipèle. L'apparition de telles infections n'est cependant pas d'un pronostic fatal et à côté du malade que nous avons suivi, qui fit une pneumonie grave, et sous nos yeux, un érysipèle de la face dont il guérit normalement, il existe dans la littérature médicale d'autres exemples analogues.

Variétés cliniques selon les symptômes. Nous ne reviendrons pas sur la variété signalée en cours de description, dans laquelle à la très grosse rate

s'ajoute un degré variable d'adénopathie soit généralisée, soit localisée. De telles formes relient la forme splénique de la leucémie lymphoïde aux formes adéniques habituelles.

Variétés cliniques selon l'évolution et selon l'âge du sujet. La forme du vieillard est presque toujours une forme torpide et lente. Nous avons vu cependant que l'évolution peut y être rapide, en quelques mois. C'est le cas, d'ailleurs unique, du malade de Tapie.

La rapidité d'évolution est au contraire bien plus grande chez les sujets jeunes. Elle ne dépasse guère deux ans. Il s'agit, en somme, de formes subaigues.

En résumé, au point de vue classique, le tableau est celui d'une anémie splénique : pâleur cireuse splénomégalie énorme, atteinte insignifiante des ganglions lymphatiques, tels sont les éléments séméiologiques capitaux de la forme splénique pure de la leucémie lymphoïde.

ETUDE HÉMATOLOGIQUE

A l'heure actuelle, la constatation d'une splénomégalie, *à fortiori* quand elle s'accompagne de pâleur, d'asthénie, et d'une atteinte plus ou moins nette des ganglions lymphatiques, implique nécessairement un examen du sang.

Pour poser le diagnostic de l'affection qui nous occupe, cet examen se trouve être à la fois nécessaire et suffisant.

La seule numération des globules blancs révèle une leucémie non douteuse.

Sur la foi des notions acquises et en considération des données cliniques, l'esprit non prévenu, s'attend par l'examen de la lame colorée, à découvrir les bigarrures d'une leucémie myéloïde.

La surprise est donc grande lorsque, sous le microscope apparaissent uniquement des mononucléaires réalisant le plus classique aspect de lymphocythémie.

Globules rouges. — L'anémie se révèle souvent dans la prise du sang : sang pâle, d'aspect laiteux. A l'hématimètre, lors de la période d'état on compte en général de 2 à 3 millions d'hématies par millimètre cube de sang. Cette anémie, même en dehors de

tout traitement semble évoluer par poussées assez irrégulières, parallèlement à l'aggravation de l'état général. Sur les lames de sang, les hématies sont de forme et de dimension normales. Il n'y a ni angiocytose ni poïkilocytose. Presque toujours, les hématies granuleuses, polychromatophiles nucléées, sont absentes.

La quantité d'hémoglobine est tantôt normale, tantôt inférieure à la normale, d'où variations de la valeur globulaire. La diminution du pourcentage hémoglobinique semble de mauvais pronostic.

Quant à la résistance globulaire, elle était diminuée dans notre cas.

Globules blancs. — Le chiffre des leucocytes varie dans les observations entre 80.000 et 700.000 par millimètre cube. L'augmentation porte uniquement sur les éléments de la série lymphoïde.

a) *Mononucléaires.* — L'élément prédominant semble le plus souvent, comme dans notre cas, le *myelolymphocyte*. Afin de ne pas énumérer les noms divers que lui ont valu les terminologies propres aux divers hématologistes, nous le décrirons rapidement et nous ferons de même, à propos des divers éléments que nous rencontrerons: il s'agit d'un élément mononucléé dont la taille est celle d'une hématie, ou légèrement supérieure (8 à 12 μ). Il se présente comme un noyau plein, arrondi, dense, homogène, sans nucléole. Alentour s'observe plus ou moins nettement une étroite sertissure de cytoplasme non granuleux.

Le *grand lymphocyte* ou *moyen mononucléaire*, possède un noyau semblable en tout point. Ce noyau parfois incurvé est central ou excentrique. Le cytoplasme qui l'entoure est très légèrement busophile. On y perçoit souvent par les colorations dérivées de la méthode de Romanowski, des granulations azurophiles peu nombreuses.

Le *grand mononucléaire* ou *monocyte* mesure de 20 à 25 μ. Son noyau est beaucoup plus pâle, central ou excentrique, arrondi ou incurvé. Il est constitué par un fin écheveau chromatinien et n'a pas de nucléole. Le protoplasme, très faiblement basophile, contient souvent des grains azurophiles en batonnets.

De tels éléments, lorsqu'ils présentent un noyau lobé, ont été appelés autrefois « formes de transition ». Or ce monocyte se rencontre normalement dans le tissu réticulé de la rate, et Helley et Turck ont proposé pour lui le nom de « splénocyte ». Albert Touraine, frappé de sa prépondérance dans un certain nombre de cas de leucémie lymphoïde à forme splénique, a proposé pour ces cas le nom de splénocyto-leucémie qu'on réserverait aux cas, à vrai dire plus nombreux, avec prédominance lymphocytaire.

Nous avons été frappés, lors de l'étude hématologique de notre cas, par l'existence dans une formule à grosse prépondérance lymphocytaire, d'éléments de la grosseur d'un mononucléaire moyen, mais dont le cytoplasme était plus nettement basophile, sans

l'être cependant intensément. Le noyau nettement arrondi présentait une et parfois deux nucléoles ainsi qu'un réseau chromatinien fin. Sa taille était plus grande et ses affinités tinctoriales moins intenses que celles du grand lymphocyte. Le cytoplasme ne contenait pas de granulations azurophiles. Cet élément nous a été confirmé être un *lymphoblaste*. Nous avons vu son pourcentage augmenter dans la formule sanguine à mesure que l'état général devenait plus mauvais.

Quelques auteurs ont signalé dans le sang de leurs malades la présence de quelques cellules souches, telles qu'on les rencontre dans la leucémie aiguë.

b) *Polynucléaires*. — Au milieu de l'abondance extrême des mononucléés non granuleux, les leucocytes granuleux disparaissent. De loin en loin seulement, s'observent sur un champ un ou deux polynucléaires à granulations amphophiles d'aspect habituel, pourvus de 3 à 4 noyaux. Dans le pourcentage, selon les observations, on en compte 0,3 à 6 %. Cette rareté relative ne signifie pas diminution absolue. Peut-être même leur nombre est-il normal. Quoiqu'il en soit, à l'occasion d'une maladie infectieuse, entraînant habituellement une polynucléose, leur pourcentage augmente légèrement. Nous avons vu d'autre part que dans le pus d'un furoncle, on ne découvrait chez notre malade que des polys altérés, sans un seul mononucléaire.

Ces polynucléaires neutrophiles sont les seuls éléments granuleux qu'on rencontre. Les éosinophiles

sont exceptionnels. Il n'y a pas de myélocites, et leur absence, jointe à celle des hématies nucléées confère à l'anémie de ces malades, la lymphocythémie mise à part, l'aspect hématologique d'une anémie pernicieuse et plastique.

c) *Plaques réticulées de Lion.* — Nous tenons compte, ainsi qu'on l'a vu dans nos pourcentages leucocytaires, des plaques réticulées considérées par G. Lion comme des débris chromatiniques provenant de mononucléaires désintégrés, et très fréquents dans le sang leucémique. Indiquons cependant que M. Jolly les tient pour des *artefacts*.

d) *Hématoblaste.* — Nous avons été frappés du très petit nombre d'hématoblastes, à l'examen des lames colorées.

En dehors de l'examen des éléments cytologiques du sang, nous avons recherché, entre lame et lamelle, les cristaux de Charcot Leyden souvent signalés dans les leucémies. Ils faisaient ici totalement défaut.

Nous avons également étudié chez notre malade, atteint nous l'avons dit, de purpura, le mode de coagulation du sang. Cette coagulation qui se produisait en temps normal, était plasmatique, le caillot ne se rétractait que partiellement. Le temps de saignement (épreuve de Duke) était de trois minutes et demi. L'épreuve du lacet était négative.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic n'est possible qu'à l'aide de l'hématologie. L'aspect clinique est en effet celui d'une splénomégalie avec anémie, et l'on pourra penser à toutes les affections groupées récemment par Aubertin sous le nom d'anémies spléniques.

Chez l'adulte, on pensera d'abord, surtout en tenant compte d'antécédents que nous avons vu n'être pas exceptionnels dans l'affection envisagée, à l'*anémie splénique paludéenne*. Hématologiquement, existe une leucopénie avec mononucléose. Lors de la cachexie palustre, les hématozoaires font défaut dans le sang.

L'anémie splénique de la syphilis acquise est rare. Un cas intéressant a été rapporté par Grenet (Société médicale des hôpitaux, 14 décembre 1923) chez un homme de 48 ans guéri par le traitement spécifique. Mais cette action n'est pas constante, non plus que dans *l'anémie splénique de la syphilis héréditaire*, plus fréquente, mais chez de jeunes sujets. Hématologiquement, on trouve dans ces cas une polynucléose masquée.

L'anémie splénique tuberculeuse, rare, est le fait d'individus jeunes et s'accompagne également d'une leucocytose polynucléaire modérée.

Chez l'adulte, le *kala azar* est moins fréquent que chez l'enfant. Au point de vue hématologique c'est une leucoplénie avec mononucléose.

Les causes infectieuses précédentes ayant été écartées, on pensera à l'une des trois infections suivantes :

La leucémie myéloïde, de même que toutes les autres anémies spléniques, survient à un âge moins avancé que l'affection qui nous occupe. Son évolution est plus rapide. Seule, l'hématologie permet un diagnostic certain. Il existe à côté de la leucémie myéloïde des *anémies spléniques myéloïdes sans leucémie*, avec prédominance, à l'examen hématologique, des éléments de la série rouge : globules rouges nucléées, normo et mégaloblastes, les myélocytes étant rares. Cette affection distincte de la leucémie myéloïde est d'évolution lente.

La maladie de Banti est le fait de sujets jeunes. Elle se manifeste par une spénomégalie à laquelle se surajoute lentement une anémie progressive avec troubles digestifs et hémorragies, surtout gastriques. Puis se précise l'hépatomégalie avant que n'apparaisse l'ascite, le foie cirrhothique s'atrophiant ensuite. Hématologiquement l'anémie s'accompagne d'une diminution du pourcentage hémoglobinique, et de leucopénie, avec mononucléose relative.

L'anémie splénique hémolytique ressemble cliniquement et hématologiquement à une maladie de Banti, qui n'aboutirait pas à la cirrhose. Du subictère s'y surajoute souvent.

La maladie de Gaucher (endothéliomatose) splénique, se rencontre chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle peut être familiale. Hématologiquement la leucocytose est normale et de même la formule leucocytaire.

Chez le jeune enfant, l'anémie splénique devra faire penser, avant tout examen hématologique, à la maladie pseudo-leucémique de Von Jaksch-Luzet, assez fréquente entre 6 mois et 2 ans. Hématologiquement, formule bigarrée, 15.000 à 30.000 leucocytes. Chez l'enfant plus que chez l'adulte, on devra penser au kala-azar et à la maladie de Gaucher.

En résumé, le diagnostic clinique de la leucémie lymphoïde à forme splénique est une impossibilité. On y pensera cependant chez un vieillard, lorsqu'on observera une anémie splénique. S'il s'agit d'un sujet plus jeune, adulte ou enfant, les causes d'anémie splénique sont trop nombreuses pour qu'on puisse en présence d'une adénopathie marquée, penser à une leucémie lymphoïde anormale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

On ne possède que de rares autopsies.

La rate est énorme, son poids atteint 1.500 ou 2.000 grammes. Elle présente des lésions de périsplénite en général modérée. C'est une rate, dure, scléreuse, souvent à la coupe on voit, surtout au pôle inférieur, des infarctus récents ou cicatrisés. La capsule est épaissie, les corpuscules de Malpighi sont très hyperplasiés et arrivent à se fusionner. Les capillaires et les vaisseaux sont bourrés de mononucléaires.

Le foie est volumineux, présentant un léger degré de cirrhose. Par places, existe une infiltration lymphocytaire en plein tissu hépatique. L'examen microscopique, peut révéler des *ganglions* profonds, hyperplasiés. Tous les ganglions d'ailleurs, même les plus superficiels non hypertrophiés, sont modifiés dans leur structure et ne présentent plus histologiquement qu'une nappe de lymphocytes sans réticulum visible.

Dans les frottis de *moelle osseuse*, il y a prédominance de lymphocytes, et la coupe révèle des lymphomes comparables aux corps de Malpighi de la rate.

Des amas lymphocytaires peuvent s'observer dans tous les viscères, et dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Anatomiquement, en somme, ces cas diffèrent peu des formes habituelles de leucémie lymphoïde, et l'envahissement lymphatique s'est produit dans tous les organes hématopoiétiques.

Reste à expliquer pourquoi cette forme ne s'accompagne pas d'une hypertrophie clinique des ganglions lymphatiques.

Nous ne ferons que signaler l'hypothèse d'Aubertin (reprise par Touraine, par Tapie) à une sclérose des ganglions empêchant leur hyperplasie. Cette sclérose plus fréquente chez le vieillard, expliquerait la plus grande fréquence de la leucémie lymphoïde splénique chez le sujet âgé.

En fait, cette sclérose est loin d'avoir été constamment retrouvée.

TRAITEMENT

En présence d'une leucémie lymphoïde à forme splénique, on peut discuter de l'opportunité des traitements suivants :

Radiothérapie ;
Curiethérapie ;
Benzol ;
Splénectomie.

La radiothérapie est, pour la plupart des auteurs, le traitement de choix de toutes les leucémies.

De fait, elle agit presque toujours de façon rapide et satisfaisante sur la splénomégalie qui régresse, sur l'anémie qui s'améliore, sur la leucocythémie qui décroit. Elle doit être naturellement pratiquée par un spécialiste compétent et nous ne nous étendrons pas ici sur la question des doses ni de la qualité des rayons. Il est vraisemblable que l'action exercée sur la splénomégalie dépend de l'état plus ou moins scléreux de l'organe. Mais ce qu'il importe surtout d'indiquer, c'est, non seulement les récidives inévitables aussitôt qu'on interrompt le traitement, mais encore, alors même que le traitement est longtemps prolongé, la diminution de son action

tant sur la splénomégalie que sur l'état général et sur la formule hématologique.

Cet arrêt de l'action favorable s'est montré très net chez notre malade pour lequel de bons résultats furent notés très rapidement, mais qui, malgré continuation ininterrompue du traitement, furent loin de se maintenir.

Les méthodes de curiethérapie peuvent réussir où la rœntgenthérapie échoue ou n'agit plus.

Avec les applications de radium, les méthodes actuellement les plus employées sont les inhalations de thorium, les injections de thorium X. On sait que récemment, par ces dernières méthodes, des cures définitives furent réalisées chez des malades atteints de leucémie myéloïde. Il semble que ces mêmes moyens possèdent une action favorable en ce qui concerne la leucémie lymphoïde splénique.

La benzothérapie a été essayée chez notre malade et les résultats ne furent guère encourageants. On sait que la médication réalise un abaissement du nombre des hématies.

Il est intéressant de signaler aussi chez notre malade l'érysipèle de la face qui se déclare au cours même du traitement. On peut se demander s'il y a là simple coïncidence ou si ce cas n'est pas une illustration intéressante de ce fait démontré expérimentalement, que le benzol diminue le pouvoir phagocytaire des polynucléaires (expériences de Winternitz et Hirschfeldn, de White et Gammon,

de Weisskotten et Steensland relatées dans Aubertin, *Journal médical français*, octobre 1922).

Quant à la splénectomie, on ne possède actuellement aucune donnée, et elle n'a jamais été faite à notre connaissance dans l'affection que nous étudions. On sait qu'elle compte d'éclatants succès dans certaines anémies spléniques, avec leucopenie et mononucléose (maladie de Banti, etc.). Au contraire, elle semble contre-indiquée dans les leucémies myéloïdes.

Quoi qu'il en soit, nous croyons qu'elle ne doit guère être envisagée dans les formes de leucémie lymphoïde splénique, du vieillard chez lequel l'affection est de longue durée et longtemps compatible avec un bon état général.

Il n'en est pas de même chez l'adulte jeune et chez l'enfant, l'affection y ayant une allure subaiguë.

La splénectomie pourrait alors être proposée, une fois épuisés les autres procédés thérapeutiques.

CONCLUSIONS

1° La forme splénique de leucémie lymphoïde (Hayem et Lion, 1900) se présente cliniquement comme une anémie splénique. C'est donc une affection essentiellement paradoxale dont l'aspect tient surtout de la leucémie myéloïde, mais dont l'hématologie est celle de la lymphocythémie la plus typique ;

2° Affection rare, elle survient surtout chez l'homme de 55 à 70 ans, âge où les autres formes de leucémie chronique ne s'observent guère. Elle peut exceptionnellement se rencontrer chez la femme âgée, chez l'adulte jeune et chez le jeune enfant.

Parmi les antécédents des malades, on ne note avec quelque fréquence, que le paludisme, susceptible d'avoir entraîné une méïopragie splénique ;

3° Cliniquement, le début est des plus insidieux. L'affection s'observe à la période d'état, une fois ses éléments constitués : anémie très marquée d'où dérivent la plupart des signes fonctionnels et généraux, splénomégalie énorme, indolore et dure, tels sont les signes capitaux.

Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints dans la forme pure.

Il peut se joindre à ces signes une série de troubles liés aux syndromes d'insuffisance hépatique, associés à une hépatomégalie modérée, et le plus souvent,à une période avancée,un syndrome hémorragique ;

4° Hématologiquement, l'anémie est progressive, par poussées, elle est aplastique sans signes de régénération sanguine.

La leucocythémie atteint parfois des chiffres énormes. L'élément prédominant est presque toujours le lymphocyte, plus rarement le monocyte ou le splenocyte ;

5° L'affection évolue plus lentement qu'aucune autre leucémie chronique. Une durée de six ou sept ans est la règle chez le vieillard, la mort survenant par cachexie progressive, comme au cours des anémies pernicieuses,ou par suite d'une affection intercurrente, ou par le fait d'un syndrome hémorragique.

Les éléments d'un pronostic défavorable sont : l'anémie très accentuée, la diminution du pourcentage hémoglobinique, l'apparition dans la formule leucocytaire de globules blancs anormaux : lymphoblastes, myéloblastes, cellules souches. De même l'existence d'un état subinfectieux et celle d'un syndrome hémorragique.

Chez l'adulte jeune et l'enfant, cette leucémie évolue sous forme subaiguë, son évolution étant beaucoup plus rapide ;

6° Le traitement permettra d'obtenir des rémissions plus ou moins longues.

Rœntgenthérapie, theriumthérapie, paraissent être les procédés les meilleurs pour obtenir une amélioration de l'état général et de l'anémie, un abaissement de la lymphocytémie et une réduction du volume de la rate. Ces traitements devront être attentivement surveillés.

Le benzol ne paraît pas donner des résultats comparables. Ces thérapeutiques même combinées finissent par épuiser leur efficacité, et l'évolution reprend fatalement.

Ce n'est que chez les individus jeunes qui font une forme subaiguë et rapide qu'on peut, après essai radio ou radiumthérapique, penser à la splénectomie dont on n'oubliera pas les résultats peu satisfaisants dans la leucémie myéloïde.

Vu : le Président de la thèse,
BRUMPT.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Blache.* — Bulletin de l'Académie impériale de médecine, 29 janvier 1856.
2. *Hayem et Lion.* — Société médicale des hôpitaux, 9 mars 1900 (3 observations).
3. *Vincent.* — Société médicale des hôpitaux, 9 mars 1900.
4. *Widal et Merklen.* — Société médicale des hôpitaux, 16 mars 1900.
5. *Ménétrier et Aubertin.* — La leucémie myéloïde. Encyclopédie Léanté, Masson et Gauthier-Villars, 1906.
6. *Béclère.* — Société médicale des hôpitaux, 18 février 1910.
7. *David et Desplats.* — Société médicale des hôpitaux, 11 mars 1910.
8. *Touraine.* — Société médicale des hôpitaux, 22 juillet 1910.
9. *Rieux.* — Précis d'hématologie et de cytologie. Dion, 1911, p. 675.
10. *Mandlebaum.* — Journal of experimental medicine, 1912, XVI, n° 6.
11. *King.* — Proc. of John Hopkin's Hospital, 1917, XXVIII, n° 312.
12. *Lemierre et Levêque.* — Société médicale des hôpitaux, 7 juillet 1922.
13. *Tapie.* — Société médicale des hôpitaux, 1922, XLVI, p. 1656.
14. *Nogue, Léger, Hudellet.* — Bulletin de la Société de pathologie exotique, 1922, XV, p. 517.
15. *Touraine.* — Journal médical français, octobre 1922.

16. *Turettini.* — Congrès français de Médecine, octobre 1922.

17. *Weill et Dufour.* — Société médicale des hôpitaux de Lyon, 18 décembre 1923 et Lyon médical, 1924, I, p. 628 (2 observations).

18. *Coffiney.* — Thèse de Lyon, 1923.

19. *Sabrazès.* — Société anotomo-clinique. Bordeaux, 1er janvier 1924.

20. *Fontanel et Millischer.* — Lyon médical, 1924, LXXXIII, p. 438.

21. *Morel, Tapie, Bonhoure.* — Société médicale des hôpitaux, juillet 1925.

22. *Honde.* — Thèse Paris, 1908.

23. *Aubertin.* — Presse médicale, 20 juin 1925.

7396.— Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris.— 12-1926.